

## 明細書

テトラゾール環又はチアゾリジンジオン環を有するフェニレン誘導体

## 技術分野

本発明は、新規なフェニレン誘導体並びにその薬理上許容される塩及びその薬理上許容されるエステルに関する。具体的には、本発明は、アドバンスド・グリケーション・エンド・プロダクツ (advanced glycation end products: AGEs) 産生抑制作用等を有するフェニレン誘導体並びにその薬理上許容される塩及びその薬理上許容されるエステルに関する。また、本発明は、フェニレン誘導体並びにその薬理上許容される塩及びその薬理上許容されるエステルを有効成分として含有する糖尿病合併症（特に、腎症）の治療剤または予防剤に関する。更に、本発明は上記化合物を有効成分として含有する上記疾病の予防薬若しくは治療薬、上記化合物を有効成分として含有する上記疾病の予防若しくは治療のための組成物、上記疾病の予防若しくは治療のための医薬を製造するための上記化合物の使用、及び上記化合物の薬理的な有効量を温血動物（好適には人間である）に投与する上記疾病の予防若しくは治療方法に関する。

## 背景技術

従来、糖尿病性腎症の治療には、腎保護作用（蛋白尿抑制・腎機能低下抑制）を有する薬剤が使用されており、そのような薬剤の中で大規模臨床試験で薬効が示されたのは、降圧剤であるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) やアンジオテンシン変換酵素阻害剤 (ACEI) のみである（ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン [New England Journal of Medicine] (英国) 第 329 巻、p 1456-1462 (1993 年))。しかし、ARB や ACEI は降圧作用を有することから、高血圧を伴わないような患者への有用性は未だ解明されておらず、また現状の薬剤だけで糖尿病性腎症の進展を抑制することは困難とされている。そのため、降圧作用を伴わない強力な腎保護薬の開発が現在強く望まれている。

一方、AGEs は、糖尿病性腎症病変部において高血糖や酸化ストレスに伴い形成された反応性カルボニル化合物が蛋白を修飾することにより形成されることが知られている。近年、ARB や ACEI の中の数種の薬剤が AGEs の産生を阻害すること、また、ARB や ACEI の腎保護作用が降圧作用とは独立して発揮されることが証明

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

された。さらに、腎障害が血圧よりもむしろ腎臓組織に含まれる AGEs 量に依存すること、ARB の投与により腎保護作用とともに AGEs 量が低下することも明らかとなってきた。

- 5 以上より、糖尿病性腎症においては、腎臓組織に含まれる AGEs 量が有力な障害の指標となり得ることから、AGEs 産生を特異的に抑制する薬剤を開発できれば降圧作用を伴わない強力な腎保護薬となると考えられる。

- 10 国際公開第 02/083127 号パンフレットには、本発明のフェニレン誘導体と共通する部分構造を有し、AGEs 産生抑制作用を示す化合物が開示されている。しかし、これらの化合物は、ビフェニルテトラゾール骨格が必須である点において本発明の化合物と異なる。

また、特開平 10-310524 号公報には、本発明のフェニレン誘導体と共通する部分構造を有し、腎炎抑制作用を示す化合物が開示されている。しかし、これらの化合物は、ビフェニルテトラゾール骨格が必須である点及びアンジオテンシン II 受容体拮抗作用を有している点において本発明の化合物と異なる。

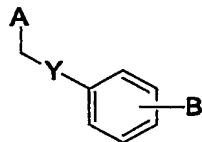
## 15 発明の開示

本発明者等は、降圧作用を有さず、副作用の少ない優れた糖尿病合併症（特に、腎症）の予防薬又は治療薬の開発を目的として鋭意研究を行った結果、新規フェニレン誘導体が優れた AGEs 産生抑制作用を有し、糖尿病合併症（特に、腎症）を改善することを見出し、本発明を完成した。

- 20 即ち、本発明は、糖尿病合併症等の治療薬または予防薬として有用なフェニレン誘導体並びにその薬理上許容される塩及びその薬理上許容されるエステルを提供する。

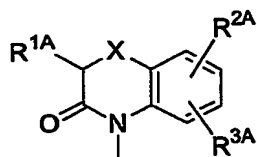
本発明は、

### (1) 一般式 (I)

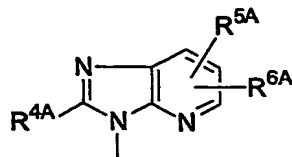


25 (I)

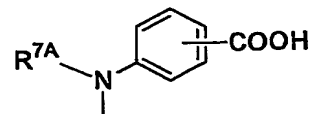
[式中、Aは下記一般式 (A1)、(A2) 又は (A3)]



(A1)



(A2)



(A3)

で表される基を示し、Bは1H-テトラゾール-5-イル基又は2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基を示し、Xはメチレン、酸素原子又は硫黄原子を示し、Yは単結合又はC6~10アリーレン基を示し、R<sup>1A</sup>は水素原子又はC1~6アルキル基を示し、R<sup>2A</sup>及びR<sup>3A</sup>は同一若しくは異なって水素原子、カルボキシル基又はC1~6アルキル基を示し、R<sup>4A</sup>、R<sup>5A</sup>及びR<sup>6A</sup>は同一若しくは異なって水素原子又はC1~6アルキル基を示し、R<sup>7A</sup>はC1~10アルキルカルボニル基を示す。但し、Aが(A2)である場合、Bは2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基を示す。]

10 しくはエステル、

(2) Bが1H-テトラゾール-5-イル基である上記(1)記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル、

(3) YがC6~10アリーレン基である上記(1)又は(2)記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル、

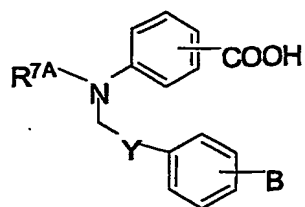
15 (4) Yがフェニレン基である上記(1)乃至(3)のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル、

(5) Bが2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基である上記(1)記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル、

20 (6) Aが(A1)で表される基であり、Bが1H-テトラゾール-5-イル基である上記(1)記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル、

(7) Aが(A2)で表される基であり、Bが2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基である上記(1)記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル、

(8) 一般式(IA3)



(IA3)

[式中、Bは1H-テトラゾール-5-イル基又は2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基を示し、Yは単結合又はC6~10アリーレン基を示し、R<sup>7A</sup>はC1~10アルキルカルボニル基を示す。]で表される化合物又はその薬理上許容

5 される塩若しくはエステル、

(9) Bが1H-テトラゾール-5-イル基である上記(8)記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル、

(10) 3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸、3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ブ  
10 タノイルアミノ]安息香酸、3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ヘプタノイルアミノ]安息香酸、  
、2-オキソ-3-プロピル-1-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-1, 3, 4-トリヒドロキノリン-7-カル  
15 ボン酸、及び5-[4-[(2-エチル-5, 7-ジメチルイミダゾ[4, 5-  
b]ピリジン-3-イル)メチル]フェニル]-1, 3-チアゾリジン-2, 4-  
ジオンからなる群より選ばれる化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエ  
ステル、

(11) 3-[N-[[4-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)ベンジ  
20 ル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸、3-[N-[[4-[2-(1H-テ  
トラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-オクタノイルアミ  
ノ]安息香酸又はそれらの薬理上許容される塩若しくはエステル、

(12) 上記(1)乃至(11)のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容  
される塩若しくはエステルを含有する医薬、

25 (13) 上記(1)乃至(11)のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容

される塩若しくはエステルを含有するAGEs産生抑制剤、

(14) 上記(1)乃至(11)のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを含有する、糖尿病合併症の予防又は治療のための医薬組成物、

5 (15) 上記(1)乃至(11)のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを含有する、糖尿病性腎症の予防又は治療のための医薬組成物、

(16) 糖尿病合併症の予防若しくは治療のための医薬を製造するための、上記

10 (1)乃至(11)のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルの使用。

(17) AGEs産生抑制剤を製造するための、上記(1)乃至(11)のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルの使用、

15 (18) 糖尿病合併症の予防若しくは治療のための医薬組成物を製造するための、上記(1)乃至(11)のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルの使用、

(19) 糖尿病性腎症の予防若しくは治療のための医薬組成物を製造するための、上記(1)乃至(11)のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルの使用、

20 (20) 上記(1)乃至(11)のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルの薬理的な有効量を温血動物に投与する、AGEs産生の抑制方法、

(21) 上記(1)乃至(11)のいずれかに記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルの薬理的な有効量を温血動物に投与する、糖尿病合併症の予防又は治療方法、

25 (22) 上記(12)記載の医薬、及び当該医薬を糖尿病性腎症の予防若しくは治療に使用しうるか又は使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ、

(23) 上記(13)記載のAGEs産生抑制剤、及び当該薬剤をAGEs産生の抑制に使用しうるか又は使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パ

ッケージ、

(24) 上記(14)記載の医薬組成物、及び当該医薬組成物を糖尿病合併症の予防若しくは治療に使用しうるか又は使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ、

- 5 (25) 上記(15)記載の医薬組成物、及び当該医薬組成物を糖尿病性腎症の予防若しくは治療に使用しうるか又は使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ、  
に関する。

#### 発明を実施するための最良の形態

- 10 本発明において、「AGEs」とは、糖が蛋白質のアミノ基と非酵素的に反応し、シッフ塩基・アマトリ化合物を経て形成される化合物であり、ペントシジン、カルボキシメチルリジン、ピラリンなどが同定されている。

- 本発明において、「C1～6アルキル基」とは、炭素原子を1個乃至6個有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基であり、例えば、メチル、エチル、プロピル、  
15 イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,  
20 3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,1,2-トリメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピルを挙げることができる。R<sup>1A</sup>においては、好適にはプロピル基である。R<sup>2A</sup>及びR<sup>3A</sup>においては、好適にはC1～3アルキル基である。R<sup>4A</sup>においては、好適にはC1～3アルキル基であり、更に好適にはエチル基又はプロピル基である。R<sup>5A</sup>及びR<sup>6A</sup>においては、好  
25 適にはC1～3アルキル基であり、更に好適にはメチル基である。

「C6～10アリーレン基」とは、炭素数6乃至10個の2価の芳香族炭化水素基であり、例えば、フェニレン、インデニレン、ナフチレン基を挙げることができ、Yにおいて好適にはフェニレン基である。

「C1～10アルキルカルボニル基」とは、炭素原子を1個乃至10個有する

直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基がカルボニル基に結合した基であり、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3,7-ジメチルオクタノイル及びウンデカノイルのようなアルキルカルボニル基を挙げることができ、 $R^{7A}$ においては、好適にはC4～7アルキルカルボニル基であり、更に好適にはオクタノイル基である。

本発明において、Aとしては、好適には(A1)又は(A3)で表される基であり、更に好適には(A3)で表される基である。

10 本発明において、Bとしては、好適には1H-テトラゾール-5-イル基である。

本発明において、Xとしては、好適にはメチレン又は酸素原子であり、更に好適にはメチレンである。

15 本発明において、Yとしては、好適には単結合又はフェニレンであり、更に好適にはフェニレンである。

本発明において、 $R^{1A}$ としては、好適にはプロピル基又は水素原子であり、更に好適にはプロピル基である。

本発明において、 $R^{2A}$ 及び $R^{3A}$ としては、同一又は異なって、好適には、水素原子、カルボキシ基又はその薬理上許容されるエステルである。

20 本発明において、 $R^{4A}$ としては、好適には、エチル基又はプロピル基である。

本発明において、 $R^{5A}$ 及び $R^{6A}$ としては、好適には、メチル基又は水素原子である。

本発明において、 $R^{7A}$ としては、好適にはC4～7アルキルカルボニル基であり、更に好適にはオクタノイル基である。

25 本発明の上記一般式(I)で表されるフェニレン誘導体が塩基性基を有する場合には、常法に従って酸付加塩にすることができる。そのような塩としては、例えばフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸のようなハロゲン化水素酸の塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩のような無機酸塩；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸のような低級アルカンスル

ホン酸の塩；ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のようなアリースルホン酸の塩；グルタミン酸、アスパラギン酸のようなアミノ酸の塩；酢酸、フマル酸、酒石酸、蔞酸、マレイン酸、リンゴ酸、コハク酸、安息香酸、マンデル酸、アスコルビン酸、乳酸、グルコン酸、クエン酸のようなカルボン酸の塩を  
5 挙げるることができる。好適にはハロゲン化水素酸の塩である。

更に、上記一般式（I）で表されるフェニレン誘導体がカルボキシル基を有する場合には、常法に従って金属塩にすることができる。そのような塩としては、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属塩；カルシウム、バリウム、マグネシウムのようなアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩を挙げる  
10 ことができる。好適にはアルカリ金属塩である。

本発明の上記一般式（I）で表されるフェニレン誘導体は、常法に従って薬理上許容されるエステルにすることができる。そのようなエステルとしては、医学的に使用され、薬理上受け入れられるものであれば特に限定はない。

本発明の上記一般式（I）で表されるフェニレン誘導体のエステルのエステル  
15 残基としては、例えば炭素数1乃至6個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基（当該アルキル基は、トリアルキルシリル基により置換されていてもよい）、炭素数7乃至19個を有するアラルキル基、炭素数1乃至6個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルカノイルオキシが置換した炭素数1乃至5個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1乃至6個を有する直鎖状若しくは  
20 分枝鎖状のアルキルオキシカルボニルオキシが置換した炭素数1乃至5個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数5乃至7個を有するシクロアルキルカルボニルオキシが置換した炭素数1乃至5個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数5乃至7個を有するシクロアルキルオキシカルボニルオキシが置換した炭素数1乃至5個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル  
25 基、炭素数6乃至10個を有するアリアルカルボニルオキシが置換した炭素数1乃至5個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数6乃至10個を有するアリアルオキシカルボニルオキシが置換した炭素数1乃至5個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、5位に置換基として炭素数1乃至6個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキルを有する（2-オキソ-1, 3-ジオキ



ソレンー 4 -イル) メチル基を挙げることができる。

ここで、炭素数 1 乃至 6 個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-  
-ブチル、t-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチ  
5 ル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-  
エチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペ  
ンチル、4-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジ  
メチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル  
、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,1,2-トリメチルプロピル又は 1,2,2-トリ  
10 メチルプロピルを挙げることができ、好適には炭素数 1 乃至 4 個を有する直鎖状  
若しくは分枝鎖状のアルキル基であり、更に好適にはメチル、エチル、プロピル  
、イソプロピル、ブチル又はイソブチルであり、最適にはメチル又はエチルであ  
る。

炭素数 7 乃至 19 個を有するアラルキル基としては、例えばベンジル、フェネ  
15 チル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチル  
メチル又はジフェニルメチルを挙げることができ、好適にはベンジルである。

炭素数 5 乃至 7 個を有するシクロアルキル基としては、例えばシクロペンチル  
、シクロヘキシル、シクロヘプチルを挙げることができ、好適にはシクロヘキシ  
ルである。

20 炭素数 6 乃至 10 個を有するアリール基としては、例えばフェニル又はナフチ  
ルを挙げることができ、好適にはフェニルである。

好適なエステル残基の具体例としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イ  
ソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ベンジル、アセトキシメチル、1-  
(アセトキシ)エチル、プロピオニルオキシメチル、1-(プロピオニルオキシ)エチ  
25 ル、ブチリルオキシメチル、1-(ブチリルオキシ)エチル、イソブチリルオキシメ  
チル、1-(イソブチリルオキシ)エチル、バレリルオキシメチル、1-(バレリルオキ  
シ)エチル、イソバレリルオキシメチル、1-(イソバレリルオキシ)エチル、ピバロ  
イルオキシメチル、1-(ピバロイルオキシ)エチル、メトキシカルボニルオキシメ  
チル、1-(メトキシカルボニルオキシ)エチル、エトキシカルボニルオキシメチル

- 、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、1-(プロポキシカルボニルオキシ)エチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、1-(ブトキシカルボニルオキシ)エチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、1-(イソブトキシカルボニルオキシ)エチル、*t*-ブトキシカルボニルオキシメチル、1-(*t*-ブトキシカルボニルオキシ)エチル、シクロペンタンカルボニルオキシメチル、1-(シクロペンタンカルボニルオキシ)エチル、シクロヘキサンカルボニルオキシメチル、1-(シクロヘキサンカルボニルオキシ)エチル、シクロペンチルオキシカルボニルオキシメチル、1-(シクロペンチルオキシカルボニルオキシ)エチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル、ベンゾイルオキシメチル、1-(ベンゾイルオキシ)エチル、フェノキシカルボニルオキシメチル、1-(フェノキシカルボニルオキシ)エチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル、2-トリメチルシリルエチル又ハフタリジルデアリ、更に好適には(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル、ピバロイルオキシメチル又は 1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチルである。

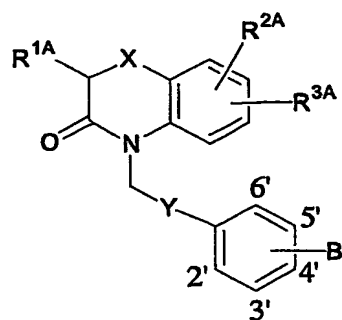
なお、上記一般式 (I) で表されるフェニレン誘導体、その塩又はエステルが溶媒和物（例えば水和物）を形成する場合には、これらの溶媒和物もすべて本発明に含まれる。

- 更に、生体内において代謝されて上記一般式 (I) で表されるフェニレン誘導体、その塩又はエステルに変換される化合物（例えばアミド誘導体のような、いわゆるプロドラッグ）もすべて本発明に含まれる。

- 本発明の上記一般式 (I) で表されるフェニレン誘導体又はその薬理上許容される塩若しくはエステルの具体例としては、次に例示する化合物を挙げることができる。但し、本発明は下記の例示化合物に限定されるものではない。

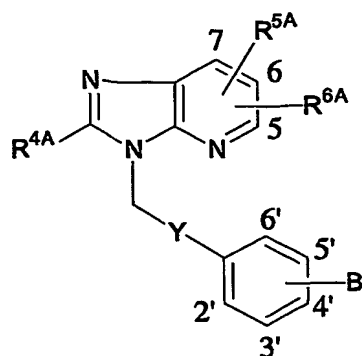
なお、以下の表 1～3 において、「Me」はメチル基を、「Et」はエチル基を、「Pr」はプロピル基を、「Bu」はブチル基を、「*t*-Bu」は *t*-ブチル基を、「Hex」はヘキシル基を、「-Ph-」はフェニレン基を、「DMD0」は (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基を、「PHT」はフタリジル基を、「Tez」は 1 H-テト

ラズリル-5-イル基を、「Tzd」は2, 4-ジオキソチアズリジン-5-イル基を、「-」は単結合をそれぞれ示す。



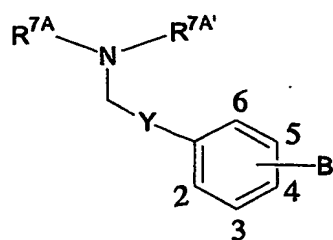
(表 1)

No.	B	X	Y	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>
1-1	2'-Tez	CH <sub>2</sub>	-Ph-	Pr	H	7-COOH
1-2	2'-Tez	CH <sub>2</sub>	-Ph-	Pr	H	7-COO-Me
1-3	2'-Tez	CH <sub>2</sub>	-Ph-	Pr	H	7-COO-Et
1-4	2'-Tez	CH <sub>2</sub>	-Ph-	Pr	H	7-COO-Pr
1-5	2'-Tez	CH <sub>2</sub>	-Ph-	Pr	H	7-COO-Bu
1-6	2'-Tez	CH <sub>2</sub>	-Ph-	Pr	H	7-COO- <sup>t</sup> -Bu
1-7	2'-Tez	CH <sub>2</sub>	-Ph-	Pr	H	7-COO-Hex
1-8	2'-Tez	CH <sub>2</sub>	-Ph-	Pr	H	7-COO-DMDO
1-9	2'-Tez	CH <sub>2</sub>	-Ph-	Pr	H	7-COO-PHT
1-10	2'-Tez	CH <sub>2</sub>	-Ph-	Pr	H	6-COOH
1-11	4'-Tez	CH <sub>2</sub>	-	Pr	H	7-COOH
1-12	2'-Tez	CH <sub>2</sub>	-Ph-	H	H	7-COOH
1-13	2'-Tez	CH <sub>2</sub>	-Ph-	Me	H	7-COOH
1-14	2'-Tez	CH <sub>2</sub>	-Ph-	Et	H	7-COOH
1-15	2'-Tez	CH <sub>2</sub>	-Ph-	Bu	H	7-COOH
1-16	2'-Tez	CH <sub>2</sub>	-Ph-	Pen	H	7-COOH
1-17	2'-Tez	CH <sub>2</sub>	-Ph-	Hex	H	7-COOH
1-18	2'-Tez	CH <sub>2</sub>	-Ph-	Pr	6-Me	7-COOH
1-19	4'-Tez	O	-	Pr	H	6-COOH
1-20	2'-Tez	O	-Ph-	Pr	H	6-COOH
1-21	2'-Tez	O	-Ph-	Pr	H	6-COO-Me
1-22	2'-Tez	O	-Ph-	Pr	H	6-COO-DMDO
1-23	4'-Tez	O	-	Pr	H	6-COOH
1-24	2'-Tez	O	-Ph-	Bu	H	6-COOH
1-25	2'-Tez	S	-Ph-	Pr	H	6-COOH
1-26	2'-Tez	S	-Ph-	Pr	H	6-COO-Me
1-27	2'-Tez	S	-Ph-	Pr	H	6-COO-DMDO
1-28	2'-Tzd	CH <sub>2</sub>	-Ph-	Pr	H	7-COOH
1-29	2'-Tez	CH <sub>2</sub>	-Ph-	H	H	H
1-30	4'-Tez	S	-Ph-	Pr	H	6-COOH
1-31	4'-Tzd	CH <sub>2</sub>	-Ph-	Pr	H	7-COOH
1-32	4'-Tzd	CH <sub>2</sub>	-Ph-	Pr	H	7-COO-Et



(表 2)

No.	B	Y	R <sup>4A</sup>	R <sup>5A</sup>	R <sup>6A</sup>
2-1	4'-Tzd	-	Me	7-Me	5-Me
2-2	4'-Tzd	-	Et	7-Me	5-Me
2-3	2'-Tzd	-Ph-	Et	7-Me	5-Me
2-4	4'-Tzd	-	Et	H	5-Me
2-5	4'-Tzd	-	Et	7-Me	H
2-6	4'-Tzd	-	Et	H	H
2-7	4'-Tzd	-	Et	7-Me	5-Et
2-8	4'-Tzd	-	Et	7-Me	6-Me
2-9	4'-Tzd	-	Et	7-Me	5-Pr
2-10	4'-Tzd	-	Et	7-Me	5-Bu
2-11	4'-Tzd	-	Et	7-Me	5-Hex
2-12	4'-Tzd	-	Pr	7-Me	5-Me
2-13	2'-Tzd	-Ph-	Pr	7-Me	5-Me
2-14	4'-Tzd	-	Pr	H	5-Me
2-15	4'-Tzd	-	Bu	7-Me	5-Me
2-16	4'-Tzd	-	Pn	7-Me	5-Me
2-17	4'-Tzd	-	Hex	7-Me	5-Me
2-18	4'-Tzd	-	Et	7-Me	5-Me



(表 3)

No.	B	Y	R <sup>7A</sup>	R <sup>7A'</sup>
3-1	4-Tez	-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-	(3-COOH)-Ph
3-2	4-Tez	-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-	(3-COO-DMDO)-Ph
3-3	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-	(3-COOH)-Ph
3-4	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -CO-	(3-COOH)-Ph
3-5	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-	(3-COOH)-Ph
3-6	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO-	(3-COOH)-Ph
3-7	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-	(3-COOH)-Ph
3-8	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-	(2-COOH)-Ph
3-9	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-	(3-COOH)-Ph
3-10	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-	(4-COOH)-Ph
3-11	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO-	(3-COOH)-Ph
3-12	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CO-	(3-COOH)-Ph
3-13	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-	(3-COOH)-Ph
3-14	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CO-	(3-COOH)-Ph
3-15	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CO-	(3-COOH)-Ph
3-16	2-Tzd	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-	(3-COOH)-Ph
3-17	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-	(2-COOH)-Ph
3-18	4-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-	(3-COOH)-Ph
3-19	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-	(4-COOH)-Ph
3-20	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-	(3-COO-Me)-Ph
3-21	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-	(3-COO-Et)-Ph
3-22	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-	(3-COO-Pr)-Ph
3-23	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-	(3-COO-Bu)-Ph
3-24	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-	(3-COO-Hex)-Ph
3-25	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-	(3-COO-DMDO)-Ph
3-26	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CO-	(3-COO-DMDO)-Ph
3-27	2-Tzd	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-	(3-COO-DMDO)-Ph
3-28	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-	(3-COO-PHT)-Ph
3-29	2-Tez	-Ph-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CO-	(3-COOH)-Ph
3-30	4-Tzd	-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-	(3-COOH)-Ph
3-31	4-Tzd	-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-	(3-COO-Et)-Ph
3-32	4-Tzd	-	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CO-	(3-COO-DMDO)-Ph

上記表中、好適な化合物としては、1-1、1-8、1-10、1-19、1-20、1-25、1-29、1-30、2-2、2-3、2-12、2-18、3-3、3-4、3-5、3-6、3-7、3-8、3-9、3-10、3

-13、3-25、3-29 又は 3-30 が挙げられ、更に好適には、1-1、2-2、3-7、3-6、3-3、3-9、3-13、3-25 又は 3-30 が挙げられる。

本発明の上記一般式 (I) で表されるフェニレン誘導体、その薬理上許容される塩及びその薬理上許容されるエステルは、糖尿病合併症（特に腎症）の治療剤  
5 または予防剤（特に治療剤）として有用である。

本発明の上記一般式 (I) で表されるフェニレン誘導体、その薬理上許容される塩及びそのエステルは、種々の形態で投与される。その投与形態としては特に  
10 限定はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には経口投与される。また、注射剤の場合には単独であるいはぶどう糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。好適には経口投与である。

これらの各種製剤は、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤沢剤、  
15 溶解剤、矯味矯臭、コーティング剤等の医薬製剤分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ぶどう糖、尿素、澱粉、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、  
20 プロパノール、ぶどう糖液、澱粉液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、澱粉、乳糖等の崩  
25 壊剤、白糖、ステアリン酸、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、澱粉等の保湿剤、澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠

、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばぶどう糖、乳糖、澱粉、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が例示できる。

坐剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

注射剤として調製される場合には、液剤及び懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるものが好ましく、これら液剤、乳剤及び懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用できる。希釈剤としては、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ぶどう糖、あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有せしめてもよい。

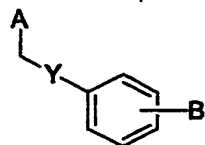
上記医薬製剤中に含まれる有効成分である上記化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常全組成物中1～70重量%、好ましくは1～30質量%含まれる量とするのが適当である。

その投与量は、症状、年齢、体重、投与方法及び剤型等によって異なるが、通常は成人に対して1日当たり、下限として0.01mg（好ましくは0.1mg、更に好ましくは1mg）、上限として2,000mg（好ましくは1,000mg、更に好ましくは200mg）を1回ないし数回に分けて投与することができる。

本発明の下記一般式（I）で表されるフェニレン誘導体、その薬理上許容され



る塩及びその薬理上許容されるエステルは、例えば、以下の方法により公知化合物を出発原料として用いて製造することができる。

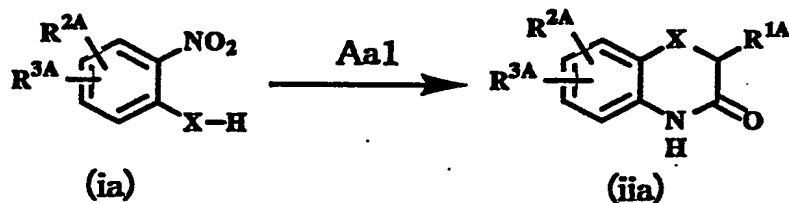


(I)

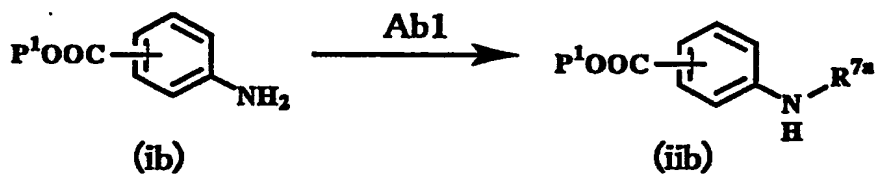
上記式中及び以下の記載において、A、B、X、Y、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{5A}$ 、 $R^{6A}$ 及び $R^{7A}$ は、前述したものと同意義を示す。

## A工程

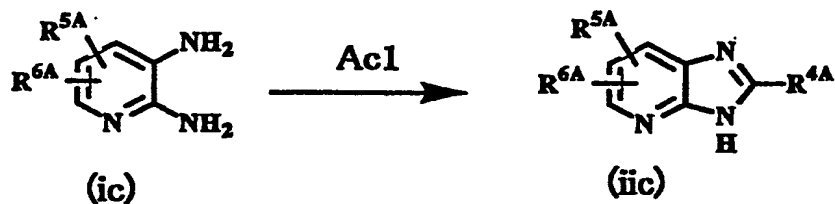
### Aa法



### Ab法

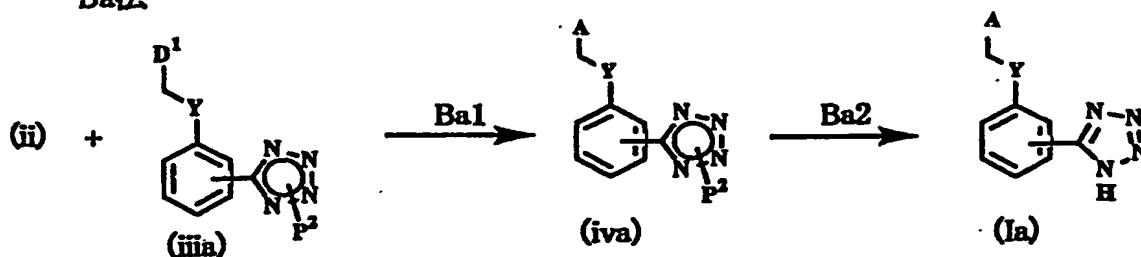


### Ac法

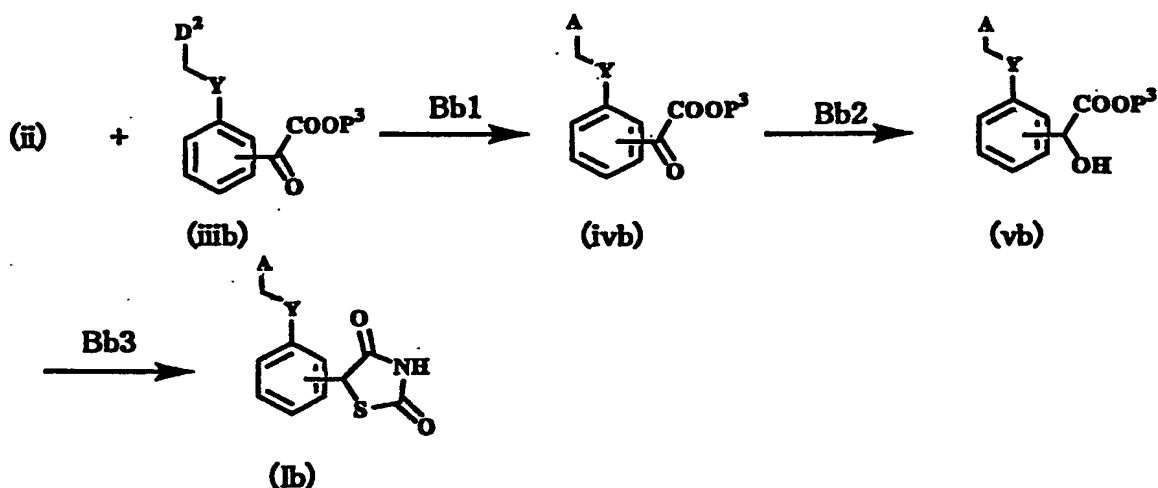


## B工程

## Ba法



## Bb法



上記工程中及び以下の記載において、 $P^1$ 及び $P^3$ は、同一又は異なって、炭素数1～6個のアルキル基を示し、 $P^2$ は、トリチル基のようなアミノ基の保護基を示し、 $D^1$ 及び $D^2$ は、同一又は異なって、ハロゲン原子、スルホニルオキシ基のような脱離基を示す。

本発明の化合物(I)を製造する工程は、以下の2工程からなる。

すなわち、

(1) A工程は、化合物(I)の複素環中間体(ii)を製造する工程であり、所望する化合物(iia)、(iib)又は(iic)に応じてA a法、A b法又はA c法の方法を選択できる。

(2) B工程は、A工程で得られた複素環中間体(ii)と、フェニレン中間体(iii)とを縮合し本発明の化合物(I)を製造する工程であり、所望する化合物(Ia)又は(Ib)に応じてBa法又はBb法の方法を選択できる。

以下、各工程につき、説明する。

5 (A工程)

(Aa法)

(第Aa1工程)

本工程は、公知化合物(ia)から化合物(iaa)を製造する工程であり、Xがメチレンの場合は、Eur. J. Med. Chem. 1983年, 18巻(2号), 107-112頁に記載の方法に準じて、反応及び後処理を行なうことにより達成される。Xが酸素原子の場合は、Chem. Pharm. Bull., 1998年, 46巻11号, 1716-1723頁に記載の方法に準じて反応及び後処理を行なうことにより達成される。Xが硫黄原子の場合は、Can. J. Chem., 1965年, 43巻, 2610-2612頁に記載の方法およびChem. Pharm. Bull., 1998年, 46巻11号, 1716-1723頁に記載の方法に準じて反応及び後処理を行なうことにより達成される。

(Ab法)

(第Ab1工程)

本工程は、公知化合物(ib)のアミノ基にアルキルカルボニル基を導入し、化合物(iib)を製造する工程であり、公知化合物(ib)に不活性溶媒中、公知のアルカン酸ハロゲン化物を反応させることによって達成される。

反応で使用される溶媒は反応を阻害せず、出発物質を溶解するものであれば特に限定はないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ギ酸エチル、酢酸エチルのようなエステル類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；またはそれらの混合溶媒を挙げることができ、更に好適にはN,N-ジメチルアセトアミド又はジメチルスルホキシドである。

酸ハロゲン化物と化合物(ib)との反応では必要に応じてトリエチルアミン、ピ

リジンのような有機塩基を添加することもできる。反応温度は、0℃乃至 100℃であり、好適には室温乃至 60℃である。反応時間は、10 分乃至 24 時間であり、好適には 1 乃至 2 時間である。

(A c 法)

5 (第 A c 1 工程)

本工程は、公知化合物 (ic) から化合物 (iic) を製造する工程であり、例えば、J. Med. Chem. 1991 年, 34 巻, p2919-2922 に記載されているような公知の方法に準じて、反応及び後処理を行なうことにより達成される。

(B 工程)

10 (B a 法)

(第 B a 1 工程)

本工程は、A 工程で製造した化合物 (ii) から化合物 (iva) を製造する工程であり、化合物 (ii) を、不活性溶媒中、塩基存在下、公知化合物 (iiia) と処理することにより達成される。

15 使用される溶媒は反応を阻害せず、出発物質を溶解するものであれば特に限定はないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ギ酸エチル、酢酸エチルのようなエステル類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；またはそれらの混合溶媒を挙げ  
20 げることができ、更に好適には、ジオキサン、N,N-ジメチルアセトアミドまたはそれらの混合溶媒である。

使用される塩基は、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類を挙げることができる。好  
25 適には、水素化ナトリウム又はカリウム *t*-ブトキシドである。

反応温度は、0℃乃至 100℃であり、好適には室温乃至 60℃である。反応時間は、10 分乃至 2 時間であり、好適には 1 時間である。

## (第 B a 2 工程)

本工程は、化合物 (iva) から目的化合物 (Ia) を製造する工程であり、化合物 (iva) のテトラゾール環の保護基を、常法により脱保護することにより達成される。

- 5    脱保護は周知の方法によって行われ、例えば、グリーン・ワッツ著、「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス 第 3 版 (Protective groups in organic synthesis)」(米国、Wiley-Interscience 社) に準じて行うこともできる。

## (B b 法)

## (第 B b 1 工程)

- 10    本工程は、A 工程で製造した化合物 (ii) と化合物 (iiib) から化合物 (ivb) を製造する工程であり、第 B a 1 工程と同様の条件で行うことにより達成される。

また、化合物 (ivb) は、化合物 (ib) と化合物 (iiib) とを第 B a 1 工程と同様の方法によりアミノ基にアルキルカルボニル基を導入することによっても製造される。

- 15    (第 B b 2 工程)

本工程は、アルコール化合物 (vb) を製造する工程であり、化合物 (ivb) のカルボニル基を溶媒中、還元剤で還元することにより達成される。

- 20    使用される還元剤は、通常、カルボニル基をアルコール基に還元する反応に用いるものであれば特に限定はないが、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムのような水素化ホウ素アルカリ金属が挙げられ、好適には、水素化ホウ素ナトリウムである。

- 25    使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノールのようなアルコール類；ジオキサン、エーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類；水又は上記の混合溶媒が挙げられ、好適には、メタノールまたは水とテトラヒドロフランの混合溶媒である。

反応温度は、 $-78^{\circ}\text{C}$  乃至  $10^{\circ}\text{C}$  であり、好適には、 $-10^{\circ}\text{C}$  乃至  $0^{\circ}\text{C}$  である。反応時間は 10 分乃至 10 時間であり、好適には 1 時間乃至 5 時間である。

## (第 B b 3 工程)

本工程は、目的化合物(Ib)を製造する工程であり、化合物(vb)の水酸基に脱離基を導入後、チオ尿素と不活性溶媒中加熱環化して2-イミノ-4-オキソチアゾリジン環とし、続いて酸処理することにより達成される。

5 脱離基がハロゲン原子の場合、使用される溶媒は反応を阻害せず、出発物質を溶解するものであれば特に限定はないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルのようなニトリル類；ギ酸エチル、酢酸エチルのよう  
10 なエステル類；又はこれらの混合溶媒が好適であり、更に好適にはハロゲン化炭化水素類又はエーテル類であり、特に好適にはジクロロメタン又はテトラヒドロフランである。

使用するハロゲン化剤は、通常、水酸基をハロゲン原子に変換する反応に用いるものであれば特に限定はないが、チオニルクロリド、チオニルブロミド、チオ  
15 ニルヨードイドのようなチオニルハライド類；スルフリルクロリド、スルフリルブロミド、スルフリルヨードイドのようなスルフリルハライド類；三塩化リン、三臭化リン、三沃化リンのような三ハロゲン化リン類；五塩化リン、五臭化リン、五沃化リンのような五ハロゲン化リン類；又はオキシ塩化リン、オキシ臭化リン、オキシ沃化リンのようなオキシハロゲン化リン類を挙げることができる。

20 反応温度は、0℃乃至加温下（使用する溶媒の沸点）であり、好適には室温乃至加温下（使用する溶媒の沸点）である。

反応時間は10分乃至24時間であり、好適には1時間乃至5時間である。

脱離基がスルホニルオキシ基の場合、使用されるスルホニル化剤は、通常、水酸基をスルホニル化する反応に用いるものであれば、特に限定はないが、例えば  
25 、塩化メタンスルホニルのようなハロゲン化アルカンスルホニル；塩化p-トルエンスルホニルのようなハロゲン化アリアルスルホニル；メタンスルホン酸無水物、ベンゼンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物のようなスルホン酸無水物類を挙げることができる。好適には、塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル又はトリフルオロメタンスルホン酸無水物である。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができる。好適には、ハロゲン化炭化水素類、エステル類、エーテル類であり、さらに好適にはジクロロメタンである。

使用される塩基は通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適にはトリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類であり、好適にはトリエチルアミンである。

反応温度は 0℃乃至 50℃であり、好適には 0℃乃至室温である。反応時間は 10 分乃至 24 時間であり、好適には 0.5 乃至 2 時間である。

チオ尿素との加熱環化反応において使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノールのようなアルコール類が好適である。

反応温度は 50℃乃至加温下（使用溶媒の沸点）であり、好適には溶媒の沸点である。反応時間は 6 時間乃至 48 時間であり、好適には 12 乃至 24 時間である。

このようにして得られる環状化合物の 2-イミノ-4-オキソチアゾリジン環を酸で処理することにより、目的化合物 (Ib) を製造することができる。

使用される酸としては、塩酸、硫酸のような鉱酸；メタンスルホン酸、p-トル

エンスルホン酸のような有機酸を挙げることができ、好適には塩酸である。本反応は水；メタノール、エタノールのようなアルコール類；ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類を挙げることができ、好適には水およびアルコール類である。反応温度は室温乃至 120℃、好適には 40 乃至 100℃である。反応時間

5 は 1 乃至 24 時間、好適には 2 乃至 12 時間である。

上記各工程の反応終了後、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的物は必要ならば常法、例えば再結晶、又は再沈殿によって分離、精製することができる。更に、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、吸着カラムクロマトグラフィー法、分配カラムクロマトグラフィー法等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトグラフィーを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

更に、上記化合物（I）がカルボキシル基を有する場合には、常法に従って金属塩を製造することができる。更に、上記化合物（I）がカルボキシル基を有する場合には、常法に従って薬理上許容されるエステルを製造することができる。更に、上記化合物（I）がカルボキシル基を有する場合は、常法に従って薬理上許容されるエステル、アミドのようなプロドラッグを製造することができる。

#### [実施例]

以下に、実施例、参考例、試験例及び製剤例を示し、本発明を詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

#### (実施例 1)

3- [N- [[4- [2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] フェニル] メチル] -N-ペンタノイルアミノ] 安息香酸 (例示化合物番号 No. 3-9)



(1a) 3-[N-[[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸エチル

3-アミノ安息香酸エチル (5.02 g) の N,N-ジメチルアセトアミド (DMA, 50 ml) 溶液に、塩化ペンタノイル (4.0 ml) を滴下後、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え1時間攪拌後、酢酸エチルを加え分液抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥、濃縮し、3-(N-ペンタノイル)アミノ安息香酸エチル (7.55 g) を得た。得られたアミド体の DMA (100 ml) 溶液に *tert*-ブトキシカリウム (4.09 g) を加え30分攪拌した反応液に[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルブロミド (18.6 g) を加え、50℃にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水中に加え、分液抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル: 3-2 v/v にて溶出) にて精製し、標記目的化合物 (20.6 g、収率93.6%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.81 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.17-1.26 (2H, m), 1.38 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.51-1.62 (2H, m), 2.02 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 4.37 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.81 (2H, bs), 6.91-6.96 (8H, m), 7.02 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.21-7.26 (8H, m), 7.30-7.33 (3H, m), 7.37-7.50 (3H, m), 7.76 (1H, bs), 7.86-7.92 (2H, m).

(1b) 3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸

実施例1aで合成した3-[N-[[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸エチル (0.37 g) を75%酢酸-水 (8.8 ml) に溶解して室温にて24時間攪拌した。反応液を濃縮乾固後、残渣を75%ジオキサン-水 (8.8 ml) に溶解し、水酸化リチウム (45 mg) を加え、50℃に

て24時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン-メタノール：7-3 v/v）にて精製し、目的化合物（0.12g、収率88%）を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  0.75 (3H, t,  $J=7.5$  Hz)、1.12-1.21 (2H, m)、2.05 (2H, bs)、4.86 (2H, s)、6.99 (2H, d,  $J=8.0$  Hz)、7.10 (2H, d,  $J=8.0$  Hz)、7.32 (1H, d,  $J=8.0$  Hz)、7.46-7.56 (3H, m)、7.61-7.67 (2H, m)、7.71 (1H, bs)、7.85 (1H, d,  $J=7.5$  Hz)。

10 MS (FAB)  $M/z$ : 456 ( $M+H$ ) $^+$ .

(実施例2)

3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-アセチルアミノ]安息香酸(例示化合物番号No. 3-4)

15 3-アミノ安息香酸エチル、塩化アセチル及び[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルブロミドを用いて、実施例1に準じて反応及び後処理を行なうことにより標記目的化合物を得た。

20  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  1.91 (3H, bs)、4.88 (2H, bs)、7.02 (2H, d,  $J=8.0$  Hz)、7.15 (2H, d,  $J=8.0$  Hz)、7.40 (1H, d,  $J=8.5$  Hz)、7.49-7.55 (2H, m)、7.57 (1H, dd,  $J=1.0$  及び 7.5 Hz)、7.64-7.69 (2H, m)。

MS (FAB)  $M/z$ : 414 ( $M+H$ ) $^+$ .

(実施例3)

25 3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-プロパノイルアミノ]安息香酸(例示化合物番号No. 3-5)

3-アミノ安息香酸エチル、塩化プロピオニル及び[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルブロミ

ドを用いて、実施例 1 に準じて反応及び後処理を行なうことにより標記目的化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  0.95 (3H, t,  $J=7.0$  Hz)、2.08–2.1 (2H, m)、4.88 (2H, s)、7.01 (2H, d、 $J=8.5$  Hz)、7.13 (2H, d、 $J=8.5$  Hz)、7.37 (1H, d、 $J=7.5$  Hz)、7.48–7.58 (3H, m)、7.64–7.69 (2H, m)、7.76 (1H, bs)、7.87 (1H, d、 $J=8.0$  Hz)。

MS (FAB)  $M/z$ : 428 ( $M+H$ ) $^+$ .

(実施例 4)

10 3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ブタノイルアミノ]安息香酸(例示化合物番号No. 3-6)

3-アミノ安息香酸エチル、塩化ブチリル及び[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルブロミドを用いて、実施例 1 に準じて反応及び後処理を行なうことにより標記目的化合物を得た。

15  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  0.78 (3H, t,  $J=7.0$  Hz)、1.50 (2H, m)、2.00–2.08 (2H, m)、4.88 (2H, s)、7.01 (2H, d、 $J=8.0$  Hz)、7.13 (2H, d、 $J=8.0$  Hz)、7.35 (1H, d、 $J=8.0$  Hz)、7.49–7.58 (3H, m)、7.64–7.69 (2H, m)、7.74 (1H, bs)、7.88 (1H, d、 $J=8.0$  Hz)。

MS (FAB)  $M/z$ : 442 ( $M+H$ ) $^+$ .

(実施例 5)

25 3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-オクタノイルアミノ]安息香酸(例示化合物番号No. 3-13)

3-アミノ安息香酸エチル、塩化オクタノイル及び[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルブロミドを用いて、実施例 1 に準じて反応及び後処理を行なうことにより標記目的化合

物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  0.81 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.10–1.24 (8H, m), 1.43–1.51 (2H, m), 2.01–2.09 (2H, m), 7.01 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.48–7.61 (3H, m), 7.64–7.69 (2H, m), 7.74 (1H, bs), 7.88 (1H, d,  $J=8.0$  Hz).

MS (FAB)  $M/z$ : 498 ( $M+H$ ) $^+$ .

(実施例6)

10 3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル(例示化合物番号No. 3-25)

実施例1aで合成した3-[N-[[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸エチル(11.50g)のジオキサン(100ml)溶液に、1N-水酸化ナトリウム水溶液(19ml)を加え、室温で5日間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルならびに飽和重硫酸カリウム水溶液を加え分液抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過濃縮し、3-[N-[[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸の粗生成物を得た。得られた粗生成物のDMA(90ml)溶液に、炭酸カリウム(4.86g)及び4-クロロメチル-5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン(3.92g)のDMA(5ml)溶液を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水中に注ぎ、分液抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥、ろ過濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル:1-1v/v)にて精製し、3-[N-[[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルを11.57g

得た。

得られた 3-[N-[[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル(11.57g)のジオキサレン(80ml)溶液に、酢酸(60ml)及び水(20ml)を加え、40℃で7時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-メタノール:10-1v/v)で精製し、標記目的化合物(5.01g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 0.76(3H, t, J=7.5Hz)、1.11-1.22(2H, m)、1.47(2H, qt, J=7.5Hz)、2.00-2.10(2H, m)、2.21(3H, s)、4.88(2H, s)、5.22(2H, s)、7.01(2H, d, J=8.0Hz)、7.12(2H, d, J=8.0Hz)、7.41(1H, d, J=8.5Hz)、7.51-7.58(3H, m)、7.61-7.70(2H, m)、7.78(1H, bs)、7.91(1H, d, J=7.5Hz)。

MS(FAB) M/z: 568 (M+H)<sup>+</sup>.

(実施例7)

3-[N-[[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸(例示化合物番号No. 3-1)

3-アミノ安息香酸エチル、塩化ペンタノイル及び[4-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]メチルブロミドを用いて、実施例1に準じて反応及び後処理を行なうことにより標記目的化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 0.77(3H, t, J=7.5Hz)、1.14-1.24(2H, m)、1.49(2H, qt, J=7.5Hz)、2.04-2.34(2H, m)、4.98(2H, s)、7.43(2H, d, J=8.0Hz)、7.48-7.54(2H, m)、7.72(1H, m)、7.87(1H, d, J=6.5Hz)、7.96(2H, d, J=8.0Hz)。

MS(FAB) M/z: 380 (M+H)<sup>+</sup>.

(実施例8)

2-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸(例示化合物番号No. 3-8)

5 2-アミノ安息香酸エチル、塩化ペンタノイル及び[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルプロミドを用いて、実施例1に準じて反応及び後処理を行なうことにより標記目的化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 0.74(3H, t, J=7.5 Hz)、1.14(2H, sex, J=7.5 Hz)、1.43(2H, qt, J=7.5 Hz)、1.81-1.98(2H, m)、3.89(1H, d, J=15.0 Hz)、5.48(1H, d, J=15.0 Hz)、6.82(1H, dd, J=2.0及び7.5 Hz)、6.97(2H, d, J=8.0 Hz)、7.09(2H, d, J=8.0 Hz)、7.45-7.55(4H, m)、7.62-7.68(2H, m)、7.91(1H, dd, J=2.0及び7.5 Hz).

15 MS(FAB) M/z: 456 (M+H)<sup>+</sup>.

(実施例9)

4-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸(例示化合物番号No. 3-10)

20 4-アミノ安息香酸エチル、塩化ペンタノイル、及び[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルプロミドを用いて、実施例1に準じて反応及び後処理を行なうことにより標記目的化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 0.76(3H, t, J=7.5 Hz)、1.17(2H, sex, J=7.5 Hz)、1.46(2H, qt, J=7.5 Hz)、2.10(2H, t, J=7.5 Hz)、4.87(2H, s)、6.98(2H, d, J=8.5 Hz)、7.09(2H, d, J=8.5 Hz)、7.25(2H, d, J=8.5 Hz)、7.49-7.56(2H, m)、7.62-7.66(2H, m)、7.91(2H, d, J=8.5 Hz).

MS (FAB) M/z: 456 (M+H)<sup>+</sup>.

(実施例 10)

2-オキソ-3-プロピル-1-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-1,3,4-トリヒドロキノリン-7-カルボン酸 (例示化合物番号 No. 1-1)

(10a) 2-オキソ-3-プロピル-1,3,4-トリヒドロキノリン-7-カルボン酸メチル

4-メチル-3-ニトロ安息香酸、n-プロピルマロン酸ジエチルより Eur. J. Med. Chem. 1983年、18巻(2号)、107-112頁に記載の方法  
10 に準じて、反応及び後処理を行なうことにより標記化合物を白色結晶 (融点: 122-124°C) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.94 (3H, t, J=7.0 Hz)、1.35-1.53 (3H, m)、1.76-1.87 (1H, m)、2.54-2.61 (1H, m)、2.79 (1H, dd, J=8.5 及び 16.0 Hz)、3.08 (1H  
15 、dd, J=6.0 及び 16.0 Hz)、3.90 (3H, s)、7.22 (1H, t, J=7.5 Hz)、7.39 (1H, d, J=1.5 Hz)、7.64 (1H, dd, J=1.5 及び 7.5 Hz)、7.82 (1H, bs)。

MS (FAB) M/z: 248 (M+H)<sup>+</sup>.

(10b) 2-オキソ-3-プロピル-1-[[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-1,3,4-トリヒドロキノリン-7-カルボン酸メチル  
20

実施例 10a で合成した 2-オキソ-3-プロピル-1,3,4-トリヒドロキノリン-7-カルボン酸メチルを用いて、実施例 1a に準じて反応及び後処理を行なうことにより標記化合物を白色結晶 (融点 (dec.): 199-200°C  
25 ) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.94 (3H, t, J=7.0 Hz)、1.41-1.56 (3H, m)、1.80-1.86 (1H, m)、2.68-2.71 (1H, m)、2.79 (1H, dd, J=8.0 及び 15.5 Hz)、3.09 (1H、dd, J=5.0 及び 15.0 Hz)、3.78 (3H, s)、5.10 (2H, dd、

J = 16.0 及び 30.0 Hz)、6.92–6.94 (6H、m)、7.02–7.07 (4H、m)、7.21–7.28 (7H、m)、7.31–7.35 (4H、m)、7.40–7.48 (2H、m)、7.61 (1H、d、J = 1.0 Hz)、7.65 (1H、d d、J = 1.0 及び 7.5 Hz)、7.88 (1H、d d、J = 2.0 及び 7.5 Hz).

5 MS (FAB) M/z: 762 (M+K)<sup>+</sup>.

(10c) 2-オキソ-3-プロピル-1-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-1,3,4-トリヒドロキノリン-7-カルボン酸

実施例 10b で合成した 2-オキソ-3-プロピル-1-[[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-1,3,4-トリヒドロキノリン-7-カルボン酸メチルを用いて、実施例 1b に準じて反応及び後処理を行なうことにより、目的化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>、400 MHz) : δ 0.89 (3H、t、J = 7.0 Hz)、1.35–1.47 (3H、m)、1.67–1.73 (1H、m)、2.65–2.72 (1H、m)、2.83 (1H、d d、J = 9.5 及び 15.5 Hz)、3.15 (1H、d d、J = 5.5 及び 15.5 Hz)、5.15 (2H、s)、7.05 (2H、d、J = 8.0 Hz)、7.14 (2H、d、J = 8.0 Hz)、7.38 (1H、d、J = 7.5 Hz)、7.43 (1H、d、J = 1.0 Hz)、7.54–7.58 (3H、m)、7.63–7.68 (2H、m).

20 MS (FAB) M/z: 468 (M+H)<sup>+</sup>.

(実施例 11)

2-オキソ-3-プロピル-1-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-1,3,4-トリヒドロキノリン-6-カルボン酸 (例示化合物番号 No. 1-10)

25 (11a) 2-オキソ-3-プロピル-1,3,4-トリヒドロキノリン-6-カルボン酸 メチルエステル

3-メチル-4-ニトロ安息香酸 (25.0 g)、n-プロピルマロン酸ジエチルより、Eur. J. Med. Chem.、1983 年、18 巻 2 号、107–112 頁に記載の方法に準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記化合物を白色



結晶 (9.3 g、融点: 200–202℃) として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.37–1.53 (3H, m), 1.75–1.85 (1H, m), 2.55–2.62 (1H, m), 2.79 (1H, dd,  $J=8.5$  及び 16.0 Hz), 3.09 (1H, dd,  $J=6.0$  及び 16.0 Hz), 3.89 (3H, s), 6.76 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.84–7.86 (2H, m), 8.11 (1H, bs).

MS (EI)  $M/z$ : 247 ( $M$ ) $^+$ .

(11b) 2-オキソ-3-プロピル-1-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-1,3,4-トリヒドロキノリン-6-カルボン酸

実施例 11a で合成した 2-オキソ-3-プロピル-1,3,4-トリヒドロキノリン-6-カルボン酸メチルを用いて、実施例 10b 及び 10c に準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  0.90 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.32–1.48 (3H, m), 1.64–1.73 (1H, m), 2.66–2.73 (1H, m), 2.82 (1H, dd,  $J=9.5$  及び 15.5 Hz), 3.13 (1H, dd,  $J=6.0$  及び 15.5 Hz), 5.16 (2H, s), 6.98 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.04 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.51–7.57 (2H, m), 7.64 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J=2.0$  及び 8.5 Hz), 7.81 (1H, d,  $J=2.0$  Hz).

MS (FAB)  $M/z$ : 468 ( $M+H$ ) $^+$ .

(実施例 12)

2-オキソ-3-プロピル-1-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-1,3,4-トリヒドロキノリン-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル (例示化合物番号 No. 1–8)

実施例 10b で得られた 2-オキソ-3-プロピル-1-[[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メ

チル] - 1, 3, 4-トリヒドロキノリン-7-カルボン酸メチルを用いて、実施例6に準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  0.89 (3H, t,  $J=7.0$  Hz)、1.33-1.47 (3H, m)、1.66-1.72 (1H, m)、2.17 (3  
5 H, s)、2.67-2.71 (1H, m)、2.85 (1H, dd,  $J=9.0$  及び 16.0 Hz)、3.16 (1H, dd,  $J=5.0$  及び 16.0 Hz)、3.57 (2H, s)、5.15 (2H, s)、7.05 (2H, d,  $J=8.0$  Hz)、7.15 (2H, d,  $J=8.0$  Hz)、7.41 (1H, d,  $J=8.0$  Hz)、7.45 (1H, s)。

MS (FAB)  $M/z$ : 580 ( $M+H$ ) $^+$ 、602 ( $M+Na$ ) $^+$ 。

#### 10 (実施例13)

1 - [[4 - [2 - (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] フェニル] メチル] - 1, 3, 4-トリヒドロキノリン-2-オン (例示化合物番号 No. 1-29)

1, 3, 4-トリヒドロキノリン-2-オン (Aldrich) を用いて、実  
15 施例1a および 1b に準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) :  $\delta$  2.69 (2H, t,  $J=7.5$  Hz)、2.95 (2H, t,  $J=7.5$  Hz)、5.13 (2H, s)、6.89 (1H, d,  $J=8.0$  Hz)、6.97 (1H, t,  $J=7.5$  Hz)、7.03 (2H, d,  $J=8.0$  Hz)、7.12 (1H, d,  $J=7.5$  Hz)、7.16 (2H, d,  $J=8.0$  Hz)、7.23 (1H, d,  $J=6.5$  Hz)、7.52-7.57 (2H, m)、7.63-7.68 (2H, m)。  
20

MS (FAB)  $M/z$ : 382 ( $M+H$ ) $^+$ 。

#### (実施例14)

25 3-オキソ-2-プロピル-4 - [[4 - [2 - (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] フェニル] メチル] - 2H-ベンゾ [e] 1, 4-オキサジン-6-カルボン酸 (例示化合物番号 No. 1-20)

(14a) 3-オキソ-2-プロピル-2H, 4H-ベンゾ [e] 1, 4-オキサジン-6-カルボン酸メチル

4-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸メチル (23.6 g)、2-ブロモペンタン酸エチルを用いて、Chem. Pharm. Bull.、1998年、46巻11号、1716-1723頁に記載の方法に準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記化合物を白色結晶 (10.0 g、融点：149-150℃) として得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) :  $\delta$  0.98 (3H、t、 $J=7.5$  Hz)、1.48-1.65 (2H、m)、1.81-1.94 (2H、m)、3.89 (3H、s)、4.65 (1H、dd、 $J=4.5$  及び 8.0 Hz)、6.98 (1H、d、 $J=8.0$  Hz)、7.48 (1H、d、 $J=2.0$  Hz)、7.67 (1H、dd、 $J=2.0$  及び 8.0 Hz)、8.13 (1H、bs).

MS (FAB)  $M/z$ : 250 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

(14b) 3-オキソ-2-プロピル-4-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-2H-ベンゾ[e]1,4-オキサジン-6-カルボン酸

実施例 14a で合成した 3-オキソ-2-プロピル-2H, 4H-ベンゾ[e]1,4-オキサジン-6-カルボン酸メチルを用いて、実施例 1a 及び 1b に準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記目的化合物 (融点：197-198℃) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ 、400 MHz) :  $\delta$  0.94 (3H、t、 $J=7.5$  Hz)、1.46-1.57 (2H、m)、1.79-1.88 (2H、m)、4.91 (1H、dd、 $J=5.0$  及び 8.0 Hz)、5.17 (2H、s)、7.08 (2H、d、 $J=8.0$  Hz)、7.13 (1H、d、 $J=8.0$  Hz)、7.19 (2H、d、 $J=8.0$  Hz)、7.52-7.68 (6H、m).

MS (FAB)  $M/z$ : 470 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

(実施例 15)

3-オキソ-2-プロピル-4-[4-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]メチル]-2H-ベンゾ[e]1,4-オキサジン-6-カルボン酸 (例示化合物番号 No. 1-23)

実施例 14a で合成した 3-オキソ-2-プロピル-2H, 4H-ベンゾ[e]

] 1, 4-オキサジン-6-カルボン酸メチルおよび[4-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]メチルブロミドを用いて、実施例1a及び1bに準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記目的化合物(融点: $>260^{\circ}\text{C}$ )を得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  0.96(3H, t,  $J=7.5$  Hz)、1.48-1.59(2H, m)、1.84-1.91(2H, m)、4.96(1H, dd,  $J=5.0$ 及び8.0 Hz)、5.28(2H, dd,  $J=17.0$ 及び23.5 Hz)、7.14(1H, d,  $J=8.0$  Hz)、7.48(1H, d,  $J=2.0$  Hz)、7.49(2H, d,  $J=8.5$  Hz)、7.60(1H, dd,  $J=2.0$ 及び8.0 Hz)、8.02(2H, d,  $J=8.5$  Hz)。
- 10

MS(FAB)  $M/z$ : 394 ( $M+H$ ) $^{+}$ .

(実施例16)

- 3-オキソ-2-プロピル-4-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-2H-ベンゾ[e]1, 4-チアジン-6-カルボン酸(例示化合物番号No. 1-25)
- 15

(16a) 3-オキソ-2-プロピル-2H, 4H-ベンゾ[e]1, 4-チアジン-6-カルボン酸メチル

- 4-クロロ-3-ニトロ安息香酸(50.0g)より、Can. J. Chem.、1965年、43巻、2610-2612頁に記載の方法により得られる3-アミノ-4-メルカプト安息香酸、2-ブロモペンタン酸を用いて、Chem. Pharm. Bull.、1998年、46巻11号、1716-1723頁に記載の方法に準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記化合物を白色結晶(8.4g)として得た。
- 20

- $^1\text{H}$  NMR(CDCl $_3$ , 400MHz):  $\delta$  0.93(3H, t,  $J=7.0$  Hz)、1.39-1.64(3H, m)、1.85-1.93(1H, m)、3.47(1H, dd,  $J=6.0$ 及び8.5 Hz)、3.92(3H, s)、7.38(1H, d,  $J=8.5$  Hz)、7.54(1H, d,  $J=1.5$  Hz)、7.68(1H, dd,  $J=1.5$ 及び8.5 Hz)、8.50(1H, bs)。
- 25

MS(EI)  $M/z$ : 265 ( $M$ ) $^{+}$ .

(16b) 3-オキソ-2-プロピル-4-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-2H-ベンゾ[e]1,4-チアジン-6-カルボン酸

実施例16aで合成した3-オキソ-2-プロピル-2H,4H-ベンゾ[e]1,4-チアジン-6-カルボン酸メチルを用いて、実施例1a、1bに準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記目的化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J=7.5$  Hz)、1.23-1.56 (3H, m)、1.75-1.85 (1H, m)、3.81 (1H, t,  $J=7.0$  Hz)、5.21 (2H, dd,  $J=14.0$  及び  $41.0$  Hz)、5.15-5.28 (2H, m)、7.05 (4H, bs)、7.37-7.41 (3H, m)、7.55-7.67 (4H, m).

MS (FAB)  $M/z$ : 486 ( $M+H$ ) $^+$ .

(実施例17)

3-オキソ-2-プロピル-4-[[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]メチル]-2H-ベンゾ[e]1,4-チアジン-6-カルボン酸(例示化合物番号No. 1-30)

実施例16aで合成した3-オキソ-2-プロピル-2H,4H-ベンゾ[e]1,4-チアジン-6-カルボン酸メチルおよび[4-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]メチルプロミドを用いて、実施例1aおよび1bに準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記目的化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  0.90 (3H, t,  $J=7.5$  Hz)、1.37-1.60 (3H, m)、1.82-1.89 (1H, m)、3.88 (1H, dd,  $J=6.0$  及び  $8.5$  Hz)、5.35 (2H, ABq,  $J=17.0$  及び  $31.5$  Hz)、7.41 (2H, d,  $J=8.5$  Hz)、7.56-7.62 (3H, m)、8.01 (2H, d,  $J=8.5$  Hz).

MS (FAB)  $M/z$ : 410 ( $M+H$ ) $^+$ .

(実施例18)

5-[4-[(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン

ー３－イル) メチル] フェニル]－１，３－チアゾリジン－２，４－ジオン(例示化合物番号No. ２－１８)

(１８a) ２－[４－[(２－エチル－５，７－ジメチルイミダゾ[４，５－b]ピリジン－３－イル) メチル]フェニル]－２－オキシ酢酸メチル

- 5     tert-ブトキシカリウム (23.6 g) のDMA (200 ml) 溶液に２－エチル－５，７－ジメチルイミダゾ[４，５－b]ピリジン (33.5 g) のDMA (200 ml) 溶液を滴加後、反応液を10℃以下に保ちながら２－[４－(プロモメチル) フェニル]－２－オキシ酢酸メチル (54.1 g) のDMA (100 ml) 溶液を滴下した。混合液を30分間、室温で攪拌後、反応液を酢酸エチル－水中に加え、分液抽出後、抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン－酢酸エチル：2－1 v/v) で精製し、標記目的化合物 (18.5 g) を得た。
- 10

- (18b) ２－[４－[(２－エチル－５，７－ジメチルイミダゾ[４，５－b]ピリジン－３－イル) メチル]フェニル]－２－ヒドロキシ酢酸メチル
- 15

- 18aで得られた２－[４－[(２－エチル－５，７－ジメチルイミダゾ[４，５－b]ピリジン－３－イル) メチル]フェニル]－２－オキシ酢酸メチル (21.5 g) のメタノール (215 ml) けん濁液に、0℃以下に保ちながら水素化ホウ素ナトリウム (638 mg) を少量づつ加えた。薄層クロマトグラフィーにより原料が消失したことを確認後、減圧下メタノールを留去し、濃縮物を酢酸エチル－水中に溶かし、分液抽出後、抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン－酢酸エチル：1－1 v/v) で精製し、アモルファス状の標記目的化合物 (23.4 g) を得た。
- 20

- (18c) ５－[４－[(２－エチル－５，７－ジメチルイミダゾ[４，５－b]ピリジン－３－イル) メチル] フェニル] チアゾリジン－２，４－ジオン
- 25

18bで得られた２－[４－[(２－エチル－５，７－ジメチルイミダゾ[４，５－b]ピリジン－３－イル) メチル]フェニル]－２－ヒドロキシ酢酸メチル (6.82 g) とトリエチルアミン (3.2 ml) のジクロロメタン (69 ml)

溶液に 5℃以下で塩化メタンスルホニル (1.8 ml) のジクロロメタン (1 ml) 溶液を滴下した。30 分 5℃以下で攪拌後、ジクロロメタンを減圧留去し、残留物を酢酸エチルー水中に溶かし、分液抽出後、抽出した有機層を飽和食塩水、重曹水で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥、ろ過、濃縮し、アモルファス状の 2-[4-[(2-エチルー5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]フェニル]-2-メタンスルホニルオキシ酢酸メチル (8.4 g) を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル: 3-1 v/v) で精製し、アモルファス状の標記目的化合物 (23.4 g) を得た。

2-[4-[(2-エチルー5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]フェニル]-2-メタンスルホニルオキシ酢酸メチル (8.4 g) とチオ尿素 (2.95 g) のエタノール (90 ml) 溶液を 30 分還流下攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと水を加えると、結晶として 5-[4-[(2-エチルー5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]フェニル]-2-イミノチアゾリジン-4-オン (6.23 g) が析出した。

5-[4-[(2-エチルー5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]フェニル]-2-イミノチアゾリジン-4-オン (6.23 g) のエタノールけん濁液に濃塩酸 (20 ml) を加え溶液とし、24 時間還流下、攪拌した。反応後、減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルー水中に溶かし、重曹水で中和した。分液抽出後、抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥、ろ過、濃縮し、析出する標記目的化合物 (5.32 g) をろ取した。融点: 221-222℃。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 1.24 (3H, t, J=7.5 Hz)、2.49 (3H, s)、2.50 (3H, s)、2.78 (2H, q, J=7.5 Hz)、5.46 (2H, s)、5.77 (1H, s)、5.77 (1H, s)、6.95 (1H, s)、7.13 (2H, d, J=8.5 Hz)、7.37 (2H, d, J=8.5 Hz)、12.27 (1H, bs)。

MS (FAB) M/z: 381 (M+H)<sup>+</sup>。

## (実施例 19)

5- [4- [(5, 7-ジメチル-2-プロピルイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル] フェニル] -1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン(例示化合物番号No. 2-12)

- 5 5, 7-ジメチル-2-プロピルイミダゾ [4, 5-b] ピリジンを用いて、実施例 18 a、18 b および 18 c に準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記目的化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 0.91 (3H, t, J=7.5 Hz)、1.71 (2H, m)、2.49 (3H, s)、2.51 (3H, s)、2.74 (2H, t, J=7.5 Hz)、5.47 (2H, s)、5.77 (1H, s)、6.94 (1H, s)、7.13 (2H, d, J=8.0 Hz)、7.37 (2H, d, J=8.0 Hz)、12.28 (1H, bs).

## (実施例 20)

- 15 5- [2- [4- [(2-エチル-5, 7-ジメチル) イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル] フェニル] フェニル]チアゾリジン-2, 4-ジオン(例示化合物番号No. 2-3)

- 20 2-エチル-5, 7-ジメチルイミダゾ [4, 5-b] ピリジンおよび2-[2-[4-(プロモメチル) フェニル]フェニル]-2-オキソ酢酸メチルを用いて、実施例 18 a、18 b および 18 c に準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記目的化合物を得た。融点: 152-153℃。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) : δ 1.28 (3H, t, J=7.5 Hz)、2.52 (6H, s)、2.83 (2H, q, J=7.5 Hz)、5.52 (2H, s)、5.54 (1H, s)、6.95 (1H, s)、7.21-7.51 (9H, m)

## (実施例 21)

- 25 3-[N-[4-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) ベンジル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸エチル(例示化合物番号No. 3-31)

(21a) 2-[4-[(3-エトキシカルボニルフェニルアミノ) メチル]フェニル]-2-オキソ酢酸メチル

3-アミノ安息香酸エチル (7.3 ml) と 2-[4-(プロモメチル) フェニル]



ル]ー2-オキシ酢酸メチル (6.4 g) のジオキサン (40 ml) 溶液にジイソ  
プロピルエチルアミン (6.4 ml) を加え、60℃、2時間攪拌した。室温に  
して、トルエン (330 ml) を加え0℃で5時間放置後、析出するジイソプロ  
ピルエチルアミン臭化水素酸塩を濾去した。濾液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エ  
5 チルと水に溶かした。酢酸エチル層を分離し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで  
乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ  
ン-酢酸エチル: 4-1 v/v) に付してシロップ状の標記目的化合物 7.61  
g を得た。

(21b) 2-[4-[N-(3-エトキシカルボニルフェニル)-N-ペンタ  
10 ノイルアミノ]メチル]フェニル-2-オキシ酢酸メチル

21a で得られた 2-[4-[(3-エトキシカルボニルフェニルアミノ)メチ  
ル]フェニル]-2-オキシ酢酸メチル (0.75 g) とピリジン (0.18 ml)  
のジクロロメタン (7.5 ml) 溶液に 0~5℃で塩化ペンタノイル (0.2  
7 g) のジクロロメタン (7.5 ml) 溶液を滴下した。混合液を1時間室温で  
15 攪拌後、濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶かした。酢酸エチル溶液を希塩酸水、  
重曹水、食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、  
シロップ状の標記目的化合物 4.2 g を得た。

(21c) 2-[4-[N-(3-エトキシカルボニルフェニル)-N-ペンタ  
ノイルアミノ]メチル]フェニル-2-ヒドロキシ酢酸メチル

20 21b で得られた 2-[4-[N-(3-エトキシカルボニルフェニル)-N-  
ペンタノイルアミノ]メチル]フェニル-2-オキシ酢酸メチル (7.00 g)  
のメタノール (35 ml) 溶液に-30~-35℃で水素化ホウ素ナトリウム  
(0.16 g) を4時間にわたり加えた。反応後、反応液を減圧濃縮し、残留物  
を酢酸エチルと水に溶かし、酢酸エチル層を分離した。抽出液を無水硫酸マグネ  
25 シウムで乾燥後、減圧濃縮してシロップ状の標記目的化合物 (4.20 g) を得  
た。

(21d) 2-[4-[N-(3-エトキシカルボニルフェニル)-N-ペンタ  
ノイルアミノ]メチル]フェニル-2-メタンスルホニルオキシ酢酸メチル

21c で得られた 2-[4-[N-(3-エトキシカルボニルフェニル)-N

ーペンタノイルアミノ] メチル] フェニル-2-ヒドロキシ酢酸メチル (4. 20 g) とトリエチルアミン (1. 60 ml) のジクロロメタン (42 ml) 溶液に氷冷下、塩化メタンスルホニル (0. 90 ml) のジクロロメタン (9 ml) 溶液を滴下した。混合液を 0～5℃で2時間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物を  
5 酢酸エチルに溶かし、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を減圧濃縮して、シロップ状の目的化合物 5. 0 g を得た。

(21e) 3-[N-[4-(2-イミノ-4-オキシチアゾリジン-5-イル) ベンジル]-N-ペンタノイルアミノ] 安息香酸エチル

21d で得られた 2-[4-[N-(3-エトキシカルボニルフェニル)-N-  
10 ーペンタノイルアミノ] メチル] フェニル-2-メタンスルホニルオキシ酢酸メチル (5. 00 g) とチオ尿素 (1. 60 g) のエタノール (50 ml) とジクロロメタン (7 ml) 混合溶液を室温で17時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと重曹水を加えると標記目的化合物が結晶として析出した。これを濾取し乾燥した。収量 3. 1 g。

15 (21f) 3-[N-[4-(2, 4-ジオキシチアゾリジン-5-イル) ベンジル]-N-ペンタノイルアミノ] 安息香酸エチル

21e で得られた 3-[N-[4-(2-イミノ-4-オキシチアゾリジン-5-イル) ベンジル]-N-ペンタノイルアミノ] 安息香酸エチル (1. 00 g) を濃塩酸 (0. 5 ml) とエタノール (5 ml) 中、65℃で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶かし、重曹水で中和した。酢酸エチル層を分離し、食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル : 7-3 v/v) に付して泡沫状固体の標記目的化合物 0. 85 g を得た。

MS (FAS) M/z : 455 (M+H)<sup>+</sup>.

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 0. 81 (3H, t, J=7. 5 Hz)、1. 20-1. 31 (2H, m)、1. 39 (3H, t, J=7. 0 Hz)、1. 55-1. 61 (2H, m)、2. 06 (2H, t, J=7. 5 Hz)、4. 38 (2H, q, J=7. 0 Hz)、4. 86 (1H, d, J=4. 5 Hz)、4. 94 (1H, d, J=4. 5 Hz)、5. 34 (1H, s)、7. 11 (1H

、d、 $J=7.5\text{ Hz}$ )、 $7.24-7.26$  (2H、m)、 $7.33$  (2H、d、 $J=8.0\text{ Hz}$ )、 $7.41$  (1H、t、 $J=8.0\text{ Hz}$ )、 $7.74$  (1H、s)、 $8.01$  (1H、d、 $J=8.0\text{ Hz}$ )、 $8.70$  (1H、s)。

(実施例 22)

- 5     3-[N-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)ベンジル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸(例示化合物番号No. 3-30)

実施例 21 f で得られた 3-[N-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)ベンジル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸エチル (0.73 g) のエタノール (10 ml) 溶液に 1N NaOH 水溶液 (3.5 ml) を加え、  
 10   室温で 3 時間攪拌した。更に 1N NaOH 水溶液 (1.0 ml) を加え、更に 3 時間室温で攪拌した。反応液に 1N 塩酸 4.5 ml 加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して残留物を ODS カラムクロマトグラフィー [1% 酢酸を含む水及びアセトニトリル (1:1)] に付して粉末状の標記化合物 (0.51 g) を得た。

- 15   MS (FAS)  $M/z$ : 427 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.88 (3H、t、 $J=6.5\text{ Hz}$ )、1.19-1.30 (2H、m)、1.54-1.65 (2H、m)、2.08 (2H、t、 $J=7.5\text{ Hz}$ )、4.91 (2H、s)、5.34 (1H、s)、7.22-7.34 (3H、m)、7.33 (2H、d、 $J=8.0\text{ Hz}$ )、7.  
 20   .48 (1H、t、 $J=8.0\text{ Hz}$ )、7.65 (1H、s)、8.05 (1H、d、 $J=8.0\text{ Hz}$ )、9.51 (1H、s)。

(試験例 1)

AGEs 産生抑制効果

蛋白質 (インフォームド・コンセントが得られた腎不全患者血清) 450  $\mu\text{l}$   
 25   に被験化合物のジメチルスルホキシド溶液 50  $\mu\text{l}$  を加え (最終濃度 5mM)、混合物を 37°C で 1 週間インキュベーションした。生成する AGEs の一つであるペントシジンの測定は、以下のようにして行なった。蛋白質中に生成したペントシジンを遊離させるため、反応後の試料 50  $\mu\text{l}$  に 10% トリクロロ酢酸 50  $\mu\text{l}$  を加え、遠心して蛋白質を沈殿させて回収した。回収した蛋白質を 300  $\mu\text{l}$  の 5% トリクロロ酢

酸で洗浄し、乾燥させた後、6 規定塩酸を 100  $\mu$ l 添加し 110°C、16 時間加水分解を行なった。蛍光検出器を用いた HPLC (ODS C18、4.6×250mm、335nm、385nm) を用い、0.1%トリフルオロ酢酸添加蒸留水/0.08%トリフルオロ酢酸添加 80%アセトニトリルを移動相とするグラジエント法 (30 分間、1.0ml/分) によりペントシジンの生成量 (nmol/l) を測定した。(Miyata, T et al.: J. Am. Soc..Nephro 1., 7, 1198-1206, 1996, Miyata, T. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93 23 53-2358, 1996)。

AGEs 産生抑制効果を検討するため、コントロールによるペントシジン産生量に対する上述のペントシジン生成量の割合をペントシジン産生率 (%) として計算した。結果を表 4 に示す。被験化合物はいずれもペントシジン産生抑制作用を示した。

(表 4)

実施例番号		ペントシジン産生率 (%)
5	実施例 1	18.1
	実施例 2	26.1
	実施例 3	21.3
	実施例 4	17.4
	実施例 5	9.33
10	実施例 6	16.8
	実施例 7	27.2
	実施例 8	23.5
	実施例 9	30.8
	実施例 10	18.0
15	実施例 11	24.9
	実施例 12	29.0
	実施例 13	45.4
	実施例 14	22.1
	実施例 15	23.8
20	実施例 16	25.8
	実施例 17	35.0
	実施例 18	18.0
	実施例 19	23.8
	実施例 22	12.4

ペントシジンは AGEs 構造体のひとつであり、本発明の化合物はペントシジンの産生を抑制することから、AGEs 産生抑制効果を有していることが分かった。

25 さらに、AGEs 産生抑制活性を有することから、本発明の化合物は、糖尿病合併症（特に糖尿病性腎症）の治療に有用である。

## (製剤例 1)

## カプセル剤

	実施例 1 の化合物	10 mg
	ラクトース	110 mg
5	コーン・スターチ	58 mg
	ステアリン酸マグネシウム	2 mg
	合計	180 mg

上記で示される各成分の粉末を良く混合し、60 メッシュの篩（メッシュの基準は Tyler 基準による）を通す。得られる粉末 180mg をはかり分け、ゼラチンカプセル (No. 3) に充填し、カプセル剤を調製する。

## (製剤例 2)

## 錠剤

	実施例 1 1 の化合物	10 mg
	ラクトース	85 mg
15	コーン・スターチ	34 mg
	微結晶セルロース	20 mg
	ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	合計	150 mg

上記で示される各成分の粉末を良く混合し、各 150mg 重量の錠剤に圧縮成型する。必要ならば、これらの錠剤は糖またはフィルムで被覆してもよい。

## (製剤例 3)

## 顆粒剤

	実施例 1 4 の化合物	10 mg
	ラクトース	839 mg
25	コーン・スターチ	150 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	1 mg
	合計	1000 mg

上記で示される各成分の粉末を良く混合し、純水で湿らし、バスケット式顆粒化機で顆粒化し、乾燥して顆粒剤を得る。

## 産業上の利用可能性

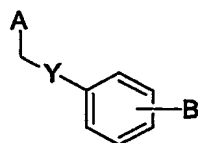
本発明の有効成分である上記一般式（I）で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルは、優れた AGEs 産生抑制効果を有しており、糖尿病合併症（好適には腎症）の予防薬又は治療薬（特に、治療薬）として有用である

5 。

なお、本出願は、日本で出願された特願 2003-340007 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

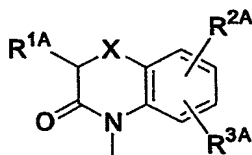
## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)

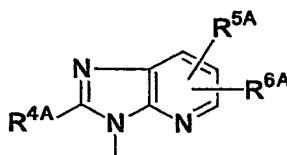


(I)

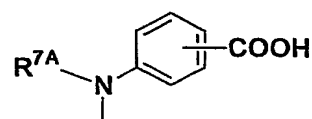
[式中、Aは下記一般式 (A1)、(A2) 又は (A3)]



(A1)



(A2)



(A3)

- 5 で表される基を示し、Bは1H-テトラゾール-5-イル基又は2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基を示し、Xはメチレン、酸素原子又は硫黄原子を示し、Yは単結合又はC6~10アリーレン基を示し、R<sup>1A</sup>は水素原子又はC1~6アルキル基を示し、R<sup>2A</sup>及びR<sup>3A</sup>は同一若しくは異なって水素原子、カルボキシル基又はC1~6アルキル基を示し、R<sup>4A</sup>、R<sup>5A</sup>及びR<sup>6A</sup>は同一若しくは異
- 10 なって水素原子又はC1~6アルキル基を示し、R<sup>7A</sup>はC1~10アルキルカルボニル基を示す。但し、Aが(A2)である場合、Bは2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基を示す。]

2. Bが1H-テトラゾール-5-イル基である請求項1記載の化合物又はその
- 15 薬理上許容される塩若しくはエステル。

3. YがC6~10アリーレン基である請求項1又は2記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

4. Yがフェニレン基である請求項1乃至3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

- 20 5. Bが2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基である請求項1記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

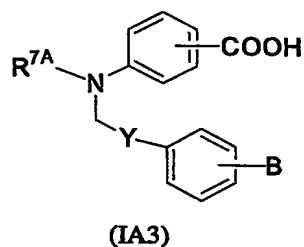
6. Aが(A1)で表される基であり、Bが1H-テトラゾール-5-イル基で



ある請求項 1 記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

7. A が (A 2) で表される基であり、B が 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基である請求項 1 記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

5 8. 一般式 (I A 3)



[式中、B は 1H-テトラゾール-5-イル基又は 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基を示し、Y は単結合又は C 6 ~ 10 アリーレン基を示し、R<sup>7A</sup> は C 1 ~ 10 アルキルカルボニル基を示す。] で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

9. B が 1H-テトラゾール-5-イル基である請求項 8 記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

10. 3- [N- [[4- [2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] フェニル] メチル] -N-ペンタノイルアミノ] 安息香酸、3- [N- [[4- [2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] フェニル] メチル] -N-ブタノイルアミノ] 安息香酸、3- [N- [[4- [2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] フェニル] メチル] -N-ヘプタノイルアミノ] 安息香酸、2-オキソ-3-プロピル-1- [[4- [2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] フェニル] メチル] -1, 3, 4-トリヒドロキノリン-7-カルボン酸、及び 5- [4- [(2-エチル-5, 7-ジメチルイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) メチル] フェニル] -1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオンからなる群より選ばれる化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

11. 3- [N- [4- (2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) ベンジル] -N-ペンタノイルアミノ] 安息香酸、3- [N- [[4- [2- (1H-テト

ラゾールー 5 -イル) フェニル] フェニル] メチル] -N-オクタノイルアミノ] 安息香酸又はそれらの薬理上許容される塩若しくはエステル。

1 2. 請求項 1 乃至 1 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを含有する医薬。

5 1 3. 請求項 1 乃至 1 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを含有する AGE s 産生抑制剤。

1 4. 請求項 1 乃至 1 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを含有する、糖尿病合併症の予防又は治療のための医薬組成物。

10 1 5. 請求項 1 乃至 1 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを含有する、糖尿病性腎症の予防又は治療のための医薬組成物。

1 6. 糖尿病合併症の予防若しくは治療のための医薬を製造するための、請求項 1 乃至 1 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくは

15 エステルの使用。

1 7. AGE s 産生抑制剤を製造するための、請求項 1 乃至 1 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルの使用。

1 8. 糖尿病合併症の予防若しくは治療のための医薬組成物を製造するための、請求項 1 乃至 1 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若

20 しくはエステルの使用。

1 9. 糖尿病性腎症の予防若しくは治療のための医薬組成物を製造するための、請求項 1 乃至 1 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルの使用。

25 2 0. 請求項 1 乃至 1 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルの薬理的な有効量を温血動物に投与する、AGE s 産生の抑制方法。

2 1. 請求項 1 乃至 1 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルの薬理的な有効量を温血動物に投与する、糖尿病合併症の予防又は治療方法。

22. 請求項12記載の医薬、及び当該医薬を糖尿病性腎症の予防若しくは治療に使用しうるか又は使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ。

23. 請求項13記載のAGEs産生抑制剤、及び当該薬剤をAGEs産生の抑制に使用しうるか又は使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ。

24. 請求項14記載の医薬組成物、及び当該医薬組成物を糖尿病合併症の予防若しくは治療に使用しうるか又は使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ。

10 25. 請求項15記載の医薬組成物、及び当該医薬組成物を糖尿病性腎症の予防若しくは治療に使用しうるか又は使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP2004/014684

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D257/04, 405/12, 401/10, 413/10, 417/10, 471/04,  
277/34, A61K31/41, 31/426, 31/437, 31/4709, 31/5377, 31/541,  
31/538, 31/5415, A61P3/10, 13/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D257/04, 405/12, 401/10, 413/10, 417/10, 471/04,  
277/34, A61K31/41, 31/426, 31/437, 31/4709, 31/5377, 31/541,  
31/538, 31/5415, A61P3/10, 13/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	KIM, Moohi Yoo et al., Synthesis, biological properties and structure-activity relationships of 2-oxoquinoline derivatives, new nonpeptide angiotensin II receptor antagonists, Korean Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 5(1), pages 28 to 37	1-4, 6, 12 14-16, 18-19, 22, 24-25
Y	Michio UENO, "ARB no Jin Hogo to Ketsuatsu no Kanren", Japanese Journal of Clinical Medicine, 01 October, 2002 (01.10.02), Vol.60, No.10, pages 1999 to 2004	14-16, 18-19, 22, 24-25

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
30 November, 2004 (30.11.04)

Date of mailing of the international search report  
14 December, 2004 (14.12.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014684

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2002/083127 A1 (Toshio MIYATA), 24 October, 2002 (24.10.02), Particularly, page 15, line 22 to page 16, line 25; page 31, line 23 to page 32, line 2; page 32, table 1 (Family: none)	1-4, 8-19, 22-25
A	JP 2002-255813 A (Fuso Pharmaceutical Industries, Ltd.), 11 September, 2002 (11.09.02), (Family: none)	5, 7

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/014684

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20-21  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 20 to 21 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I.P.C.))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D257/04, 405/12, 401/10, 413/10, 417/10, 471/04, 277/34, A61K31/41, 31/426, 31/437, 31/4709, 31/5377, 31/541, 31/538, 31/5415, A61P3/10, 13/12

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I.P.C.))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D257/04, 405/12, 401/10, 413/10, 417/10, 471/04, 277/34, A61K31/41, 31/426, 31/437, 31/4709, 31/5377, 31/541, 31/538, 31/5415, A61P3/10, 13/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	KIM, Moohi Yoo, et al., Synthesis, biological properties and structure-activity relationships of 2-oxoquinoline derivatives, new nonpeptide angiotensin II receptor antagonists, Korean Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 5(1), p. 28-37	1-4, 6, 12 14-16, 18-19, 22, 24-25
Y	上野道雄, ARBの腎保護と血圧の関連, 日本臨牀, 2002, 10.01, 第60巻, 第10号, p. 1999-2004	14-16, 18-19, 22, 24-25

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの。

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)。

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.11.2004

国際調査報告の発送日

14.12.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 のぶよ

4 C

3 5 4 2

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

## C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2002/083127 A1 (MIYATA Toshio) 2002.10.24, 特に第15頁第22行-第16頁第25行, 第31頁第23行-第32頁第2行, 第32頁表1 (ファミリーなし)	1-4, 8-19, 22-25
A	JP 2002-255813 A (扶桑薬品工業株式会社) 2002.09.11 (ファミリーなし)	5, 7



## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 20-21 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲20-21は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。